

- ❶ For more records, click the Records link at page end.
- ❷ To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- ❸ To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- ❹ To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected Full

1. ☒ 12/19/1

011058050

WPI Acc No: 1997-035975/199704

XRAM Acc No: C97-011164

XRPX Acc No: N97-030265

**Surgical implant, esp. for use as vascular prosthesis -
produced from or comprising resorbable material contg. antimicrobial
agent, esp. gentamycin crobefate**

Patent Assignee: BRAUN SURGICAL GMBH B (BINT); AESCULAP AG & CO KG
(AESC-N)

Inventor: GOLDMANN H

Number of Countries: 006 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 748634	A2	19961218	EP 96109297	A	19960611	199704 B
DE 19521642	A1	19961219	DE 1021642	A	19950614	199705
JP 9024093	A	19970128	JP 96183916	A	19960611	199714
EP 748634	A3	19970730	EP 96109297	A	19960611	199743
US 5722992	A	19980303	US 96663478	A	19960613	199816
DE 19521642	C2	20001109	DE 1021642	A	19950614	200057

Priority Applications (No Type Date): DE 1021642 A 19950614

Cited Patents: No-SR.Pub; DE 3913926; EP 87662; GB 2153235; US 5268178

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 748634	A2	G	16	A61L-027/00	

Designated States (Regional): DE FR GB IT

DE 19521642	A1	16	A61L-027/00
-------------	----	----	-------------

JP 9024093	A	33	A61L-027/00
------------	---	----	-------------

EP 748634	A3		A61L-027/00
-----------	----	--	-------------

US 5722992	A	14	A61B-017/00
------------	---	----	-------------

DE 19521642	C2		A61L-027/00
-------------	----	--	-------------

Abstract (Basic): EP 748634 A

An implant comprises, at least partially and at least in the surface regions which protect against infection, a resorbable material which contains an antimicrobial agent having a solubility such that it is released during the entire degradation time of the material. The implant may be made entirely of resorbable material or of a non-resorbable material provided with a coating or impregnation of resorbable material contg. the antimicrobial agent.

USE - The implant is used in surgery to avoid post-operative infection and can take the form of a plate, nail, screw, hip joint or catheter; esp. a textile structure and in this form it is esp. suitable in vascular surgery, partic. as a prosthesis.

ADVANTAGE - The implant is safer and more reliable as well as simpler and more cost-effective to produce than known implants.

Dwg.0/6

Abstract (Equivalent): US 5722992 A

An implant comprises, at least partially and at least in the surface regions which protect against infection, a resorbable material

which contains an antimicrobial agent having a solubility such that it is released during the entire degradation time of the material. The implant may be made entirely of resorbable material or of a non-resorbable material provided with a coating or impregnation of resorbable material contg. the antimicrobial agent.

USE - The implant is used in surgery to avoid post-operative infection and can take the form of a plate, nail, screw, hip joint or catheter; esp. a textile structure and in this form it is esp. suitable in vascular surgery, partic. as a prosthesis.

ADVANTAGE - The implant is safer and more reliable as well as simpler and more cost-effective to produce than known implants.

Dwg.0/6

Title Terms: SURGICAL; IMPLANT; VASCULAR; PROSTHESIS; PRODUCE; COMPRISE; RESORPTION; MATERIAL; CONTAIN; ANTIMICROBIAL; AGENT; GENTAMYCIN

Derwent Class: B03; B07; D22; P31; P34

International Patent Class (Main): A61B-017/00; A61L-027/00

International Patent Class (Additional): A61L-027/20; A61L-027/58

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-G; B04-C03C; B11-C04A; B12-M10A; D09-C01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102 H122
H162 H4 H405 H424 H461 H481 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L818 L821 L834 M1
M126 M129 M141 M149 M210 M211 M273 M281 M311 M321 M342 M373 M391
M413 M424 M431 M510 M522 M530 M541 M740 M782 M903 M904 N101 N105
P220 Q261 V0 V071 R03842-M

02 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H121 H162 H181 H4 H405 H424 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L818 L821
L834 L835 M210 M211 M240 M273 M281 M311 M321 M342 M373 M391 M413
M424 M431 M510 M522 M530 M541 M740 M782 M903 M904 N101 N105 P220
Q261 V0 V071 R03843-M

03 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H121 H162 H181 H4 H405 H424 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L818 L821
L834 L835 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281 M312 M321
M331 M340 M342 M373 M391 M413 M424 M431 M510 M522 M530 M541 M740
M782 M903 M904 N101 N105 P220 Q261 V0 V071 R03844-M

04 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H122 H162 H181 H4 H403 H422 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L818 L819 L821
L834 L835 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281 M282 M312
M321 M331 M340 M342 M373 M391 M413 M424 M431 M510 M522 M530 M541
M740 M782 M903 M904 N101 N105 P220 Q261 V0 V071 R03013-M

05 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H122 H162 H181 H4 H403 H422 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L818 L819 L821
L834 L835 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281 M311 M321
M342 M373 M391 M413 M424 M431 M510 M522 M530 M541 M740 M782 M903
M904 N101 N105 P220 Q261 V0 V071 R03015-M

06 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H122 H162 H181 H4 H403 H422 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L818 L819 L821
L834 L835 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281 M282 M312
M321 M331 M340 M342 M373 M391 M413 M424 M431 M510 M522 M530 M541
M740 M782 M903 M904 N101 N105 P220 Q261 V0 V071 R03014-M

07 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H122 H162 H4 H405 H424 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L814 L818 L821 L834
L835 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281 M311 M321 M342
M373 M391 M413 M424 M431 M510 M522 M530 M541 M740 M782 M903 M904
N101 N105 P220 Q261 V0 V071 R03899-M

Specific Compound Numbers: R03842-M; R03843-M; R03844-M; R03013-M; R03015-M
; R03014-M; R03899-M

Derwent WPI (Dialog® File 351); (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

✓ Select All			Display Selected	Format
X Clear Selections	Print/Save Selected	Send Results		Full

© 2001 The Dialog Corporation plc



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl ungsschrift
⑩ DE 195 21 642 A 1

⑤① Int. Cl.⁸:
A 61 L 27/00

A 32 508

②① Aktenzeichen: 195 21 642.3
②② Anmeldetag: 14. 6. 95
②③ Offenlegungstag: 19. 12. 96

DE 195 21 642 A 1

⑦① Anmelder:
B. Braun Surgical GmbH, 34212 Melsungen, DE

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte Ruff, Beier und Partner, 70173
Stuttgart

⑦② Erfinder:
Goldmann, Helmut, Dr., 34212 Melsungen, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤④ Implantat, seine Verwendung in der Chirurgie und Verfahren zu seiner Herstellung
- ⑤⑦ Ein Implantat besteht mindestens teilweise und mindestens an den infektionsgeschützten Oberflächenbezirken aus resorbierbarem Material und enthält in diesem einen antimikrobiotischen Wirkstoff, wobei die Löslichkeit des antimikrobiotischen Wirkstoffes so gewählt ist, daß er im wesentlichen während der gesamten Degradationszeit des Materials abgegeben wird.

DE 195 21 642 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Implantat, seine Verwendung in der Chirurgie und Verfahren zu seiner Herstellung.

5 Infektionen nach einem chirurgischen Eingriff stellen insbesondere in der Gefäßchirurgie eine akute Gefahr für das Leben des Patienten dar und führen häufig zur Amputation der behandelten Extremität. Das Problem der Protheseninfektion wird in der medizinischen Fachliteratur ausführlich diskutiert.

Bei der systemischen Verabreichung von Antibiotika zum Erzielen eines Infektionsschutzes zeigen sich Schwierigkeiten bei der Einstellung eines optimalen Serumspiegels, Risiken wie Resistenzbildung und für den Patienten belastende Nebenwirkungen. Es wurden daher Implantate entwickelt, die mit antimikrobiellen Wirkstoffen wie beispielsweise bakteriziden Schwermetallen oder Antibiotika versehen sind.

Neuere Entwicklungen umfassen die Modifizierung von Gefäßprothesenmaterial mit Antibiotika zur Infektionsprophylaxe.

15 In der Patentschrift US 44 42 133 wird ein Verfahren zur Herstellung einer Gefäßprothese beschrieben, an deren Oberfläche ein Antibiotikum gebunden ist. Die Oberfläche der Prothese, aus PTFE oder Polyethylenterephthalat, wird zunächst mit einer wäßrigen Lösung aus Tridodecylmethylammoniumchlorid (TDMA) oder Benzalkoniumchlorid behandelt. Nach dieser Aktivierung der Prothesenoberfläche mit dem positiv geladenen Ankermolekül wird im zweiten Verfahrensschritt ein anionisches Antibiotikum wie Penicillin oder Oxidocillin durch erneute Tauchung der Prothese über die Ankergruppe an die Prothesenoberfläche gebunden.

20 Die Gefahr, daß mit dem Antibiotikum nicht abgesättigte, oberflächenaktive Ankergruppen blutschädigend und thrombogen wirken, wird in der US 47 40 382 dadurch beseitigt, daß freie, nicht besetzte Ankermoleküle mit einem Kationenaustauscher Sepharose-CM oder Sulphopropylcellulose von der Prothesenoberfläche wieder entfernt werden.

Der Nachteil, daß mit den bisher beschriebenen Verfahren lediglich negativ geladene Antibiotika an die Prothesenoberfläche gebunden werden können, wird in der US 47 49 585 dadurch beseitigt, daß über negativ geladenen oberflächenaktive Ankermoleküle, wie z. B. Alkylacrylsulfonate, kationische Antibiotika die Prothesenoberfläche besetzen können. Der weitere Nachteil, daß nur ladungstragende Antibiotika nach den Verfahren verwendet werden können und die Abgaberate des Antibiotikums nicht kontrolliert werden kann, wird dadurch beseitigt, daß an die kationisch aktivierte Prothesenoberfläche negativ geladene Phospholipidvesikel (Liposomen), die das Antibiotikum eingekapselt enthalten, gebunden werden. Das Verfahren ist ebenfalls bei einer negativ geladenen Oberfläche und einem positiv geladenen Liposom anwendbar.

Weitere Verfahren zur Herstellung infektionsresistenter Implantate werden von Fox und Modark beschrieben in US 4563485, US 4581028, US 4612337 und EP 207624. Diese Verfahren beruhen auf der mehrfachen Durchtränkung der Implantate mit antibiotikahaltigen Lösungen aus der Klasse der Chinoline oder Sulfonamide und Bindung des Antibiotikums in Form des Silbersalzes an die Implantatoberfläche.

30 EP 328421 beschreibt die Herstellung infektionsresistenter Implantatoberflächen durch Verwendung eines matrixbildenden polymeren Materials und eines Silbersalzes eines Biguanids (spez. Chlorhexidin), indem das Polymer und das antimikrobielle Mittel zu einer Beschichtungszusammensetzung zusammengemischt werden, mit der dann die Implantatoberfläche beschichtet werden kann.

40 Antibiotika-Kollagenformulierungen zur Beschichtung von porösen Trägern, mit dem Ziel, eine anhaltende Freigabe des Wirkstoffes aus dem Implantat nach Implantation zu ermöglichen, sind ebenfalls beschrieben in DE 35 03 126.

Die beschriebenen Verfahren haben erhebliche Nachteile. So sind sie zum Teil technisch sehr aufwendig und zeit- und arbeitsintensiv, da verschiedene Schritte mehrfach durchlaufen werden müssen. Teilweise ist eine direkte Vorbereitung im OP notwendig. Unerwünschte Effekte wie toxische Reaktionen und erhöhte Thrombogenität sind möglich. Weiterhin kann es durch Nachbehandlungsschritte wie Vernetzung einer Antibiotika enthaltenden Kollagenbeschichtung zu unerwünschten Nebenreaktionen des Vernetzungsmittels mit dem Antibiotikum kommen.

50 Es stellte sich daher die Aufgabe, ein Implantat mit antimikrobiotischer Wirkung zur Verfügung zu stellen, das sicher und zuverlässig zum Vorteil des Patienten anzuwenden ist sowie nach einfachen Verfahrensweisen kostengünstig herzustellen ist.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Implantat, das mindestens teilweise und mindestens an den infektionsgeschützten Oberflächenbezirken aus resorbierbarem Material besteht und in diesem einen antimikrobiotischen Wirkstoff enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Löslichkeit des antimikrobiotischen Wirkstoffes so gewählt ist, daß er im wesentlichen während der gesamten Degradationszeit des resorbierbaren Materials abgegeben wird.

60 Das erfindungsgemäße Implantat kann insbesondere so ausgebildet sein, daß die Löslichkeit des antimikrobiellen Wirkstoffes und die Degradationszeit des resorbierbaren Materials so aufeinander abgestimmt sind, daß der antimikrobiotische Wirkstoff während der Degradationszeit des Materials in abnehmenden Mengen abgegeben wird. Mit Vorteil kann sich die Freisetzungskinetik des antimikrobiotischen Wirkstoffes durch einen Retardeffekt bei der Wirkstoffabgabe auszeichnen. Die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt nach einem Diffusionsmechanismus. Auf diese Weise kann die Hauptmenge des antimikrobiotischen Wirkstoffes in den ersten Tagen nach dem Eingriff, wo die Infektionsgefahr am größten ist, abgegeben werden. In der Anfangsphase kann die Wirkstoffabgabe in im wesentlichen kontinuierlich abnehmenden Mengen erfolgen. Durch die gleichzeitige Degradation des den antimikrobiotischen Wirkstoff enthaltenden resorbierbaren Materials nimmt die vom Wirkstoff zu überwindende Diffusionsstrecke ab, was einer verminderten Wirkstoffabgabe infolge der Konzentrationsverminderung im resorbierbaren Material entgegenwirkt.

Das Implantat gemäß der vorliegenden Erfindung kann vorteilhaft so ausgebildet sein, daß es einen nichtre-

sorbierbaren Grundkörper aufweist, der mindestens eine den antimikrobiotischen Wirkstoff enthaltende Beschichtung oder Imprägnierung aufweist. Als Beispiel für ein solches erfindungsgemäßes Implantat sind Platten, Nägel, Schrauben, Hüftgelenke, Katheter oder dergleichen medizintechnische Vorrichtungen zu nennen.

Insbesondere kann das Implantat in Form eines textilen Gebildes, insbesondere eines textilen Flächegebildes für die Gefäßchirurgie vorliegen. In einer bevorzugten Ausführungsform kann das Implantat in Form einer Gefäßprothese vorliegen. Bei dem Implantat gemäß der Erfindung kann es sich in einer besonders bevorzugten Ausführungsform um eine vorgefertigte Gefäßprothese handeln. Bekannt sind beispielsweise Gefäßprothesen aus biologischem Material wie Bovine Grafts, Nabelschnurvenen oder autologe Venentransplantate. Ferner sind Gefäßprothesen aus synthetischen Polymeren üblich, die aus vom Körper nichtresorbierbaren Polymeren, aus resorbierbaren Polymeren oder Kombinationen davon hergestellt sein können. Beispiele für nichtresorbierbare Implantatmaterialien sind Polytetrafluorethylen (PTFE), Polyester wie Polyethylenterephthalat, Polypropylen oder Polyurethane. Beispiele für resorbierbare Implantatmaterialien sind Polylactide, Polyglykoxide, Copolymere von diesen, Glykolid-Trimethylencarbonatcopolymere, Copolymere mit anderen resorbierbaren cyclischen Estern oder Dioxanonen sowie Terpolymeren davon.

Implantatmaterialien für die Gefäßchirurgie können in Form von textilen und nichttextilen Flächegebilden vorliegen, die entweder auf übliche Weise durch Weben, Wirken oder Stricken gebildet wurden und gegebenenfalls als Velourmaterial ausgebildet sind oder aber durch Sprühen, Tauchen etc. hergestellt wurden. Solche flächigen Materialien können als sogenanntes Patch zum Verschließen von größeren Öffnungen in Gefäßen oder Körpergewebe verwendet werden. Außerdem können aus solchen textilen Flächegebilden schlauchförmige Gefäßprothesen ausgebildet werden. Andererseits können Gefäßprothesen direkt durch Herstellen eines schlauchförmigen Gebildes aus Implantatmaterial, insbesondere durch Wirken oder Stricken gebildet werden. Gegebenenfalls können solche Gefäßprothesen auch verzweigt ausgebildet sein. Eine besonders bevorzugte Ausführungsform von bekannten Gefäßprothesen, hergestellt aus Polyester, ist unter dem Warenzeichen UNI-GRAFT von B. Braun Melsungen im Handel erhältlich.

Bei dem erfindungsgemäßen Implantat kann eine Beschichtung aus mindestens einem antimikrobiotischen Wirkstoff und mindestens einem resorbierbaren Polymer gebildet sein. Das Beschichten kann nach üblichen und den Fachleuten bekannten Beschichtungsverfahren vorgenommen werden, wie beispielsweise Tauch- oder Sprühverfahren. Zu diesem Zweck können der Wirkstoff und das resorbierbare Polymer in einer geeigneten Zusammensetzung, beispielsweise in Form einer Lösung oder einer Suspension aufgebracht werden. Mit Vorteil können der antimikrobiotische Wirkstoff und das Polymer für die Beschichtung im selben Lösemittel gelöst sein. Beispiele für geeignete Lösemittel umfassen Chloroform, Hexafluoracetone und Hexafluorisopropanol.

Erfindungsgemäß ist bevorzugt, daß der antimikrobiotische Wirkstoff in Wasser schwerlöslich ist. Mit Vorteil kann der antimikrobiotische Wirkstoff eine Löslichkeit in Wasser von weniger als 100 mg/ml, insbesondere weniger als 10 mg/ml, bevorzugt weniger als 1 mg/ml aufweisen. Bedingt durch die geringe Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser ergibt sich auch eine verzögerte Lösung des Wirkstoffes in vivo. Dadurch wird der Wirkstoff langsam und über einen längeren Zeitraum in relativ geringen Konzentrationen in den Organismus freigesetzt, so daß sich ein Retardeffekt der Wirkstoff-Freisetzung zeigt. Das Freisetzungsverhalten von antimikrobiellen Wirkstoffen wird nachfolgend in den Beispielen ausführlicher beschrieben.

Beim Implantat gemäß der Erfindung kann der antimikrobiotische Wirkstoff ausgewählt sein aus der Gruppe von gegen Bakterien, Pilze und Viren wirksamen Substanzen oder einer Mischung davon. Erfindungsgemäß zu verwendende antimikrobielle Wirkstoffe richten sich gegen insbesondere für den Menschen pathologische Keime, beispielsweise gegen grampositive Keime wie Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus und Streptococcus, gramnegative Keime wie Escherichia coli, Bacterium proteus, Pseudomonas, Enterococcus und Klebsiella. In einer Ausführungsform kann der antimikrobiotische Wirkstoff ein Antibiotikum sein. Zur Prophylaxe und Therapie mit Antibiotika finden im Bereich der Gefäßchirurgie beispielsweise Cefalosporine wie Cefazolin oder Cefamandol, Netilmicin, Penicilline wie Oxacillin oder Mezlocillin, Tetracyclin, Metronidazol oder Aminoglykoside wie Gentamicin oder Neomycin sowie z. B. Rifampicin Anwendung.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann der antimikrobiotische Wirkstoff ein Gentamicinderivat, insbesondere Gentamicincrobeat sein. Gentamicincrobeat wird beispielsweise von der Firma Merck im Handel angeboten. Das Implantat zeichnet sich erfindungsgemäß dadurch aus, daß der antimikrobiotische Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 mg, insbesondere von 1 bis 10 mg pro Gramm resorbierbares Implantatmaterial vorhanden sein kann.

Bei dem Implantat gemäß der Erfindung kann die Beschichtung mit antimikrobiotischem Wirkstoff und resorbierbarem Polymer in einer Dicke von 0,001 bis 1 mm, insbesondere von 0,01 bis 0,5 mm vorliegen. Mit Vorteil kann sich das erfindungsgemäße Implantat dadurch auszeichnen, daß seine gesamte Oberfläche beschichtet ist.

Gemäß der Erfindung kann die Freisetzung des antimikrobiotischen Wirkstoffes retardiert, aber relativ schneller sein als der Abbau des resorbierbaren Materials. Der in Retardform vorliegende Wirkstoff kann aus dem resorbierbaren synthetischen Polymerfilm kontrolliert über einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen in die Implantatumgebung abgegeben werden bzw. kann über mehr als diesen Zeitraum auf dem Implantat nachgewiesen werden. Insbesondere kann der Zeitraum der Freisetzung der Hauptmenge des antimikrobiotischen Wirkstoffes 3 bis 15 Tage, bevorzugt 5 bis 15 Tage betragen. In besonderen Ausführungsformen kann die retardierte Freisetzung des Wirkstoffes über 20 und bis zu 100 Tagen dauern. Der erreichbare Retardeffekt der Wirkstoff-Freisetzung steht auch in Zusammenhang mit der Resorbierbarkeit und damit der Verweildauer bis zur vollständigen Resorption des Polymers in vivo. Im allgemeinen ist das Polymer beim Ende der Wirkstoffabgabe noch nicht vollständig resorbiert. Bevorzugt kann die Menge des freigesetzten antimikrobiotischen Wirkstoffes in vivo pro Tag 10 µg bis 500 µg pro Gramm Implantatmaterial betragen.

Das erfindungsgemäße Implantat kann sich mit Vorteil dadurch auszeichnen, daß das resorbierbare Polymer

ein Lactid-Glycolid-Copolymer ist. Beispiele für solche resorbierbaren Copolymere sind gebildet aus Poly(D, L-lactid-co-glycolid) mit einem Verhältnis von Lactid : Glycolid v n 75 : 25 (unter dem Warenzeichen RESOMER RG 755 von Boehringer Ingelheim erhältlich) oder 50 : 50 (unter dem Warenzeichen RESOMER RG 506 v n Boehringer Ingelheim erhältlich). Bevorzugt kann die Resorptionszeit des Polymers in vivo 1 Woche bis 52 Wochen, insbesondere 1 Woche bis 12 Wochen betragen. Vorteilhafterweise kann das Polymer in einer Konzentration von 500 bis 5 mg, insbesondere 200 bis 50 mg pro Gramm Implantatmaterial vorhanden sein. Insbesondere kann das Implantat gemäß der Erfindung dadurch gekennzeichnet sein, daß es vollständig aus resorbierbarem Material besteht.

Das erfindungsgemäße Implantat kann in der Gefäßchirurgie zur Vermeidung von postoperativen Infektionen verwendet werden. Mit Vorteil kann sich die Verwendung des Implantats durch retardierte Freisetzung von antimikrobiotischem Wirkstoff auszeichnen.

Ein Verfahren zur Herstellung eines Implantats ist dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Teil des Implantats aus einem resorbierbaren Polymer geformt wird, das einen in Wasser schwer löslichen antimikrobiotischen Wirkstoff enthält, dessen Freisetzung aus dem resorbierbaren Material in der Größenordnung der Abbaugeschwindigkeit des resorbierbaren Materials liegt. Beim erfindungsgemäßen Verfahren kann die Freisetzung von antimikrobiotischem Wirkstoff durch Auflösen infolge Diffusion und/oder Freisetzung infolge Abbau des resorbierbaren Materials erfolgen. In einer Ausführungsform kann das Implantat vollständig aus dem antimikrobiotischen Wirkstoff enthaltenden Polymer hergestellt werden. In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann ein vorgefertigtes Implantat mit einer Mischung aus mindestens einem antimikrobiotischen Wirkstoff und mindestens einem resorbierbaren Polymer beschichtet werden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung eines Implantats gemäß der Erfindung kann eine vorgefertigte Gefäßprothese beschichtet werden.

Mit Vorteil kann sich das erfindungsgemäße Verfahren dadurch auszeichnen, daß die Beschichtung durch Aufsprühen, insbesondere durch wiederholtes Aufsprühen einer Zusammensetzung aus antimikrobiotischem Wirkstoff und resorbierbarem Polymer vorgenommen wird. Insbesondere kann eine Beschichtungszusammensetzung aufgebracht werden, die antimikrobiotischen Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, insbesondere 0,1 bis 1 Gew.-% aufweist und resorbierbares Polymer in einer Konzentration von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, insbesondere von 0,5 bis 1 Gew.-% aufweist.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen, Vergleichsbeispielen und bevorzugten Ausführungsformen beschrieben, ohne daß diese als Einschränkung aufzufassen sind. Es wird Bezug genommen auf die begleitenden Figuren in denen:

Fig. 1 die Freisetzung in vitro von Gentamicincrobeat aus Beschichtungen mit Poly(D, L-lactid-co-glycolid) 75/25 und Poly-L-lactid darstellt,

Fig. 2 die kumulierte Freisetzung in vitro von Gentamicincrobeat aus Beschichtungen mit Poly(D, L-lactid-co-glycolid) 75/25 in Abhängigkeit vom Wirkstoffgehalt in der Beschichtung darstellt,

Fig. 3 die kumulierte Freisetzung in vitro von Gentamicincrobeat aus Beschichtungen mit Poly(D, L-lactid-co-glycolid) 50/50 in Abhängigkeit vom Wirkstoffgehalt in der Beschichtung darstellt,

Fig. 4 die kumulierte Freisetzung in vitro von Gentamicincrobeat aus Beschichtungen mit Poly(D, L-lactid-co-glycolid) 50/50 einer Ausführungsform der Erfindung darstellt,

Fig. 5 die mikrobiologische Bestimmung der Freisetzung von Gentamicincrobeat in vivo im Harn (Hund) darstellt,

Fig. 6 die mikrobiologische Bestimmung der Freisetzung von Gentamicincrobeat in vivo im Wundsekret (Hund) darstellt.

Beschriebene und in den Ansprüchen aufgeführte Merkmale der Erfindung können einzeln oder in Kombinationen miteinander verwirklicht sein. Es können für gewünschte Anwendungen dem Fachmann bekannte Änderungen und Modifikationen vorgenommen werden, ohne den Rahmen der beanspruchten Erfindung zu verlassen.

Vergleichsbeispiel 1

Beschichtung aus resorbierbarem Polymer mit Gentamicinsulfat

Eine vorgefertigte Gefäßprothese, im Handel erhältlich unter dem Warenzeichen UNI-GRAFT, wird in einem Sprühprozeß mit einer Suspension aus 0,1% Gentamicinsulfat und 0,5% eines Lactid-Glycolid-Copolymers in Chloroform beschichtet. Bei der so ausgerüsteten Gefäßprothese befindet sich der gut wasserlösliche antimikrobiotische Wirkstoff in der zusätzlichen Beschichtungsschicht aus dem resorbierbaren Polymer. Die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes wird durch Einlegen von Prothesenstücken definierter Länge bei 37° C in Phosphatpuffer und Wechsel der Pufferlösung nach 1, 3, 5, 7 und 24 h bestimmt. Die Bestimmung des Gehalts an Gentamicinsulfat in der Pufferlösung wird mikrobiologisch in einem Agardiffusionstest mit *S. aureus* durchgeführt. Die in der folgenden Tabelle dargestellten Ergebnisse zeigen, daß durch das Einbringen eines wasserlöslichen Wirkstoffes in eine resorbierbare Polymerschicht kein vorteilhafter Retardeffekt erzielt werden kann.

Sprüh- zyklen	Freigesetzte Menge Gentamicin (mg/g Prothese)				
	1 h	3 h	5 h	7 h	24 h

20	1,7	0,1	n.n.	n.n.	n.n.
40	2,8	0,8	0,2	n.n.	n.n.

n.n. = nicht nachweisbar

Vergleichsbeispiel 2

Versiegelung einer Wirkstoffschicht mit einer Schicht aus resorbierbarem Polymer

Eine vorgefertigte Gefäßprothese (UNI-GRAFT) wird in einem Sprühverfahren mit einer 0,1%igen wäßrigen Gentamicinsulfatlösung beschichtet. Nach Trocknen wird durch Übersprühen mit einer 0,5%igen Lactid-Glykolid-Copolymer-Lösung in Chloroform die Wirkstoffschicht mit einer Polymerschicht versiegelt. Die Kinetik der Wirkstoff-Freisetzung wird wie in Beispiel 1 bestimmt, die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben. Auch hier kann bei Verwendung eines wasserlöslichen Wirkstoffes kein vorteilhafter Retardeffekt erzielt werden.

Sprüh- zyklen	Freigesetzte Menge Gentamicin (mg/g Prothese)				
	1 h	3 h	5 h	7 h	24 h

10	0,7	0,1	n.n.	n.n.	n.n.
20	0,9	0,2	n.n.	n.n.	n.n.

n.n. = nicht nachweisbar

Die folgenden Beispiele betreffen die retardierte Freisetzung von Wirkstoff aus einer Beschichtung aus resorbierbarem, hydrolytisch abbaubarem Polymer.

Beispiel 3

Zur Herstellung von Implantaten mit einer Beschichtung aus einem resorbierbaren, hydrolytisch abbaubaren Polymer, die das schwerlösliche Gentamicinsalz Gentamicincrobeat enthält, werden folgende Lösungen vorbereitet:

1% Poly(D, L-lactid-co-glycolid) 75/25 (im Handel erhältlich als RESOMER RG 755 von Boehringer Ingelheim) und 0,71% Gentamicincrobeat in Chloroform

1% Poly-L-lactid (im Handel erhältlich als RESOMER L 210 von Boehringer Ingelheim) und 0,32% Gentamicincrobeat in Chloroform.

Die Lösungen werden mittels Sprühtechnik mit 40 Sprühzyklen auf vorgefertigte Gefäßprothesen (UNI-GRAFT) aufgebracht, so daß sich eine Polymer/Wirkstoffschicht ausbildet. Die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes wird durch Einlegen von Prothesenstücken von definierter Länge und Gewicht in je 5 ml Phosphatpuffer bei 37°C bestimmt. Das Auslaugmedium wird während des Untersuchungszeitraumes von 7 Tagen alle 24 h gewechselt. Der Gehalt an Gentamicinbase in der Pufferlösung wird mikrobiologisch im Hemmhoftest mit *B. subtilis* ATCC 6633 im Nachweismedium Antibiotikaagar Nr. 5 (im Handel erhältlich von Merck) nach DIN 58940 bestimmt. Als Referenz wird Gentamicin mit 40 mg/ml biologisch aktivem Gentamicin (Hersteller Merck) betrachtet. Die Versuchsergebnisse sind in der folgenden Tabelle angegeben und in Fig. 1 graphisch dargestellt.

Es zeigt sich, daß durch die kombinierte Verwendung eines schwerlöslichen Wirkstoffes und eines resorbierbaren Polymers eine kontrollierte, retardierte Freisetzung des antimikrobiotischen Wirkstoffes erzielt wird.

Nach dem Versuchszeitraum von 7 Tagen wurde ein abgeschnittener Ring der Prothese auf mit *B. subtilis* beimpften Antibiotikaagar aufgelegt. Für beide Wirkstoff-Formulierungen ergab sich ein deutlicher Hemmhof. Dies zeigt, daß auch nach 7 Tagen noch wirksame Mengen an aktiver Gentamicinbase in der Polymerschicht enthalten sind.

	Polymer	Freigesetzte Menge Gentamicinbase (mg Gentamicinbase/g Prothese)						
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
5	RESOMER	0,61	1,14	0,61	0,61	0,27	0,18	0,08
	RG 755							
10	RESOMER	1,26	0,93	0,50	0,50	0,37	0,18	0,08
	L 210							
15								

Beispiel 4

Zur Herstellung von Implantaten mit einer Beschichtung aus einem resorbierbaren, hydrolytisch abbaubaren Polymer, die das schwerlösliche Gentamicinsalz Gentamicincrobeat enthält, wird eine 0,38% Gentamicincrobeat und 1% Poly(D, L-lactid-co-glykolid) 75/25 enthaltende Chloroformlösung hergestellt. Diese Lösung wird bei einem Sprühdruk von 3,5 bar mittels einer Sprühpistole mit einem Düsendurchmesser von 0,3 mm zur Herstellung von vorgefertigten Gefäßprothesen (UNI-GRAFT) mit einer zusätzlichen antimikrobiotischen Wirkstoff enthaltenden Beschichtung versprüht. Durch Variation der durchlaufenen Sprühzyklen werden Prothesen mit einem unterschiedlich dicken Polymerfilm erhalten. Je nach Anzahl der Sprühzyklen variiert somit auch der Wirkstoffgehalt des Polymerfilms und damit der Prothese.

Die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes aus den so hergestellten Implantaten wird bestimmt durch Einlegen von Prüfstücken definierter Länge und Gewichtes in je 5 ml Phosphatpuffer (pH 7,4) bei 37°C. Über einen Versuchszeitraum von 10 Tagen wird die Auslaugflüssigkeit jeweils alle 24 h durch frischen Phosphatpuffer ersetzt. Die Bestimmung der Konzentration an Gentamicinbase in der Auslaugflüssigkeit erfolgt mikrobiologisch nach DIN 58 940 im Hemmhofest mit *S. aureus*. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle und in Fig. 2 dargestellt.

	Zyklen	Freisetzung von Gentamicinbase (µg Gentamicinbase/g Prothese)									
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d
40	20	231	135	135	118	35	27	---	13	6	5
	40	414	245	245	195	99	48	---	18	11	8
45	60	368	299	384	406	294	159	---	72	15	13

Beispiel 5

Vorgefertigte Gefäßprothesen werden entsprechend Beispiel 4 behandelt mit 0,3% Gentamicincrobeat und 1% Poly(D, L-lactid-co-glykolid) 50/50 in Chloroform unter 3,5 bar Sprühdruk und bei einem Düsendurchmesser von 0,3 mm.

Die Bestimmung der Freisetzungskinetik erfolgt entsprechend Beispiel 4. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle und in Fig. 3 dargestellt.

Muster Zyklen		Freisetzung von Gentamicinbase (µg Gentamicinbase/g Prothese)										
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d	
60	1	20	127	143	106	52	45	50	—	27	17	11
	2	40	107	141	138	107	54	73	—	39	39	16
	3	60	128	162	107	90	96	86	—	41	37	26

Eine Bestimmung des Restgehaltes an Gentamicinbase auf der Prothese nach Beendigung des Freisetzungsexperiments ergibt die folgende Gesamtbilanz:

Muster	Gentamicinbase freigesetzt (mg/g Prothese)	Gentamicinbase Restgehalt (mg/g Prothese)	Gentamicinbase Gesamtmenge (mg/g Prothese)	5
				10
1	0,58	0,54	1,12	
2	0,73	1,08	1,81	
3	0,77	2,38	3,13	15

Beispiel 6

Freisetzung in vitro

Vorgefertigte Gefäßprothesen werden entsprechend Beispiel 4 hergestellt unter folgenden Bedingungen: 0,3% Gentamicincroblet, 1% Poly(D, L-lactid-co-glykolid) 50/50, 3,5 bar Sprühdruk, 0,5 mm Düsendurchmesser und 60 Sprühzyklen.

Die Bestimmung der Freisetzungskinetik in vitro erfolgt entsprechend Beispiel 4. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle und in Fig. 4 dargestellt.

Freisetzung Gentamicinbase (μg Gentamicinbase/g Prothese) kumuliert

1 d	2 d	3 d	4 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d	35
181,0	409,8	501,6	375,7	251,7	119,3	119,3	83,4	83,4	

Nach Beendigung des Freisetzungsexperimentes in vitro wird je ein Prothesenring auf mit *S. aureus* beimpften Antibiotikaagar aufgelegt. Es ergab sich eine Hemmung von durchschnittlich 31 mm (Bestimmungsgrenze 10 mm). Dies zeigt, daß auch nach 10 Tagen im Freisetzungsexperiment noch deutliche Mengen aktiver Gentamicinbase in der Polymerschicht enthalten sind.

Aus der Bestimmung des Gesamtgehaltes an Wirkstoff auf der Prothese (3,5 mg Gentamicinbase/g Prothese) ergibt sich eine Wirkstoff-Freisetzung von insgesamt ca. 60% nach 10 Tagen.

Freisetzung in vivo

Zur Untersuchung der Freisetzungskinetik von Gentamicin aus den Implantaten in vivo wurden wirkstoffhaltige Gefäßprothesen durch infrarenalen Aortenersatz im Hund funktionell implantiert. Bestimmt wurde der Antibiotikaspiegel im Serum, Harn und Wundsekret. Der Versuchszeitraum betrug 72 Stunden.

Die Bestimmung der Antibiotikakonzentration im Serum erfolgte mikrobiologisch im Agardiffusionstest. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Eichkurve Gentamicinsulfat in Serum). Es konnte zu keinem Zeitpunkt im Serum das Antibiotikum nachgewiesen werden.

Die Bestimmung der Antibiotikakonzentration im Harn erfolgte mikrobiologisch im Agardiffusionstest. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Eichkurve Gentamicinsulfat im Harn). Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt und in Fig. 5 graphisch dargestellt. Über den gesamten Untersuchungszeitraum konnte im Harn Gentamicin nachgewiesen werden.

Die Bestimmung der Antibiotikakonzentration im Wundsekret erfolgte mikrobiologisch im Agardiffusionstest. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Eichkurve Gentamicinsulfat in Serum). Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und in Fig. 6 graphisch dargestellt. Eine Bestimmung war mangels Wundsekret nur über einen Zeitraum von 48 Stunden möglich. Über den gesamten Untersuchungszeitraum konnte im Wundsekret Gentamicin nachgewiesen werden.

Nach Beendigung des Versuches wurde die Prothese explantiert. Ringe der Prothesen wurden auf mit *S. aureus* beimpften Antibiotikaagar aufgelegt und der Hemmhof gemessen.

Explantation nach	12 h	24 h	48 h	72 h
Hemmhofdurchmesser	31 mm	30 mm	28 mm	24 mm

5

Auch nach 72 h Implantation wird noch eine deutliche Menge aktiver Gentamicinbase auf dem Implantat festgestellt.

10

Tabelle 1

Mikrobiologische Bestimmung der Freisetzung von Gentamicin kumuliert

15

Zeit (h)	Harn ($\mu\text{g/ml}$)	Wundsekret ($\mu\text{g/ml}$)
20 p. op.	0,07	4,50
1	0,19	7,07
2	0,48	9,58
25 3	1,01	---
4	1,75	15,06
5	2,49	---
30 6	3,23	18,03
7	3,86	---
8	4,75	24,54
35 9	5,30	---
10	5,92	33,66
11	7,16	---
40 12	7,72	44,55
24	8,60	55,67
36	9,23	---
45 48	9,86	64,79
60	10,46	---
72	10,89	---

50

- - - - -

55

Patentansprüche

60

1. Implantat, das mindestens teilweise und mindestens an den infektionsgeschützten Oberflächenbezirken aus resorbierbarem Material besteht und in diesem einen antimikrobiotischen Wirkstoff enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Löslichkeit des antimikrobiotischen Wirkstoffes so gewählt ist, daß er im wesentlichen während der gesamten Degradationszeit des Materials abgegeben wird.

65

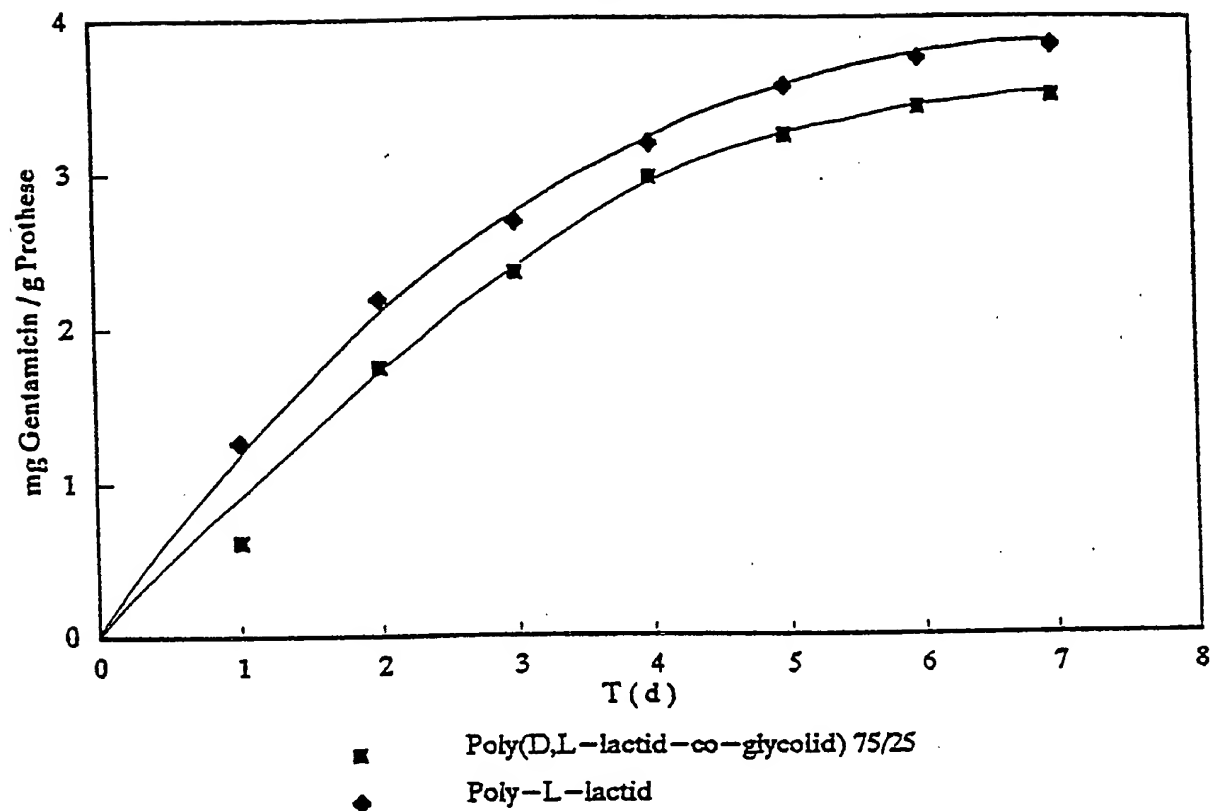
2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Löslichkeit des antimikrobiotischen Wirkstoffes und die Degradationszeit des Materials so aufeinander abgestimmt sind, daß der antimikrobiotische Wirkstoff während der Degradationszeit in abnehmenden Mengen abgegeben wird.

3. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es einen nichtresorbierbaren Grundkörper aufweist, der mindestens eine den antimikrobiotischen Wirkstoff enthaltende Beschichtung oder Imprägnierung aufweist.

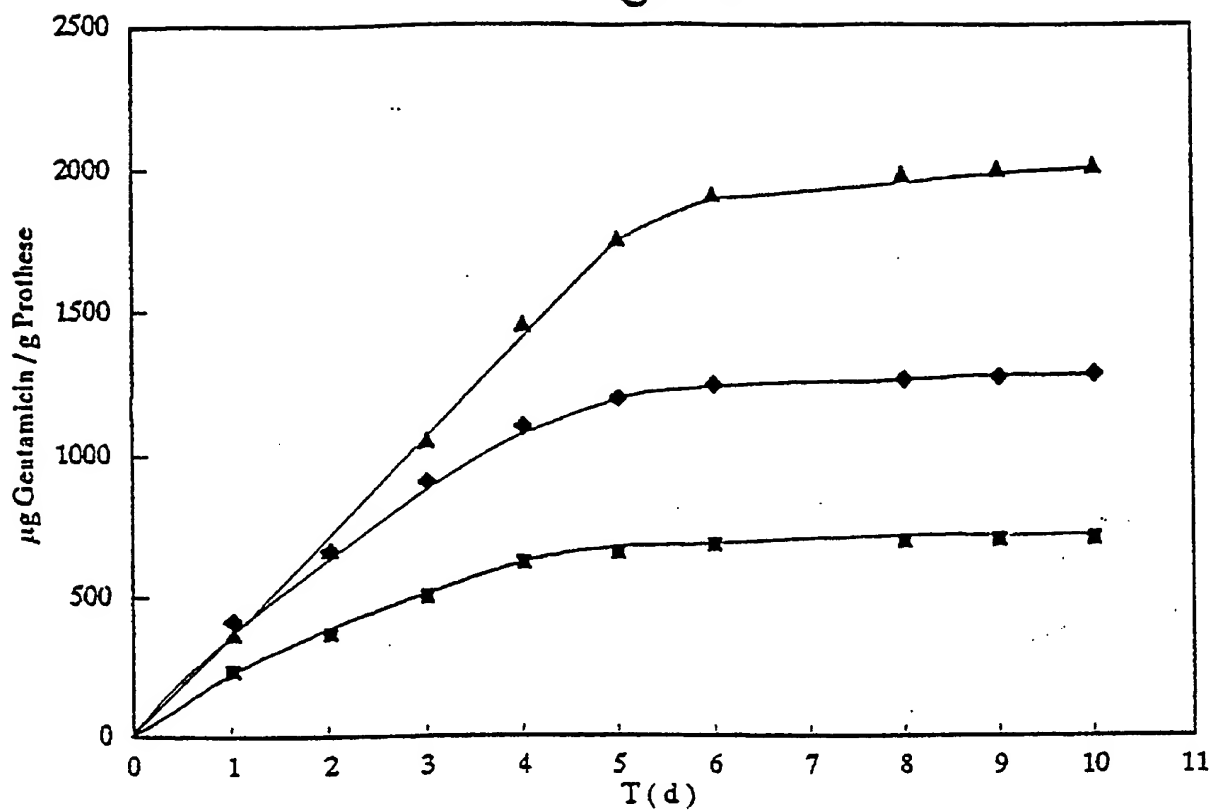
4. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines textilen Gebildes, insbesondere eines textilen Flächegebildes für die Gefäßchirurgie vorliegt.
5. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Gefäßprothese vorliegt.
6. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus mindestens einem antimikrobiotischen Wirkstoff und mindestens einem resorbierbaren Polymer gebildet ist.
7. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobiotische Wirkstoff in Wasser schwerlöslich ist.
8. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobiotische Wirkstoff eine Löslichkeit in Wasser von weniger als 100 mg/ml, insbesondere weniger als 10 mg/ml, bevorzugt weniger als 1 mg/ml aufweist.
9. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobiotische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe von gegen Bakterien, Pilze und Viren wirksamen Substanzen oder einer Mischung davon.
10. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobiotische Wirkstoff ein Antibiotikum ist.
11. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobiotische Wirkstoff ein Gentamicinderivat, insbesondere Gentamincincrobefat ist.
12. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antimikrobiotische Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 mg, insbesondere von 1 bis 10 mg pro Gramm resorbierbarem Implantatmaterial vorhanden ist.
13. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung mit antimikrobiotischem Wirkstoff und resorbierbarem Polymer in einer Dicke von 0,001 bis 1 mm, insbesondere von 0,01 bis 0,5 mm vorliegt.
14. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die gesamte Oberfläche des Implantats beschichtet ist.
15. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Freisetzung des antimikrobiotischen Wirkstoffes retardiert, aber relativ schneller als der Abbau des resorbierbaren Materials ist.
16. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Zeitraum der Freisetzung der Hauptmenge des antimikrobiotischen Wirkstoffes 3 bis 15 Tage, insbesondere 5 bis 15 Tage beträgt.
17. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des freigesetzten antimikrobiotischen Wirkstoffes in vivo pro Tag 10 µg bis 500 µg pro Gramm Implantatmaterial beträgt.
18. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das resorbierbare Polymer insbesondere ein Lactid-Glykolid-Copolymer ist.
19. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Resorptionszeit des Polymers in vivo 1 Woche bis 52 Wochen, insbesondere 1 Woche bis 12 Wochen beträgt.
20. Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es vollständig aus resorbierbarem Material besteht.
21. Verfahren zur Herstellung eines Implantats, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Teil des Implantats aus einem resorbierbaren Polymer geformt wird, das einen in Wasser schwer löslichen antimikrobiotischen Wirkstoff enthält, dessen Freisetzung aus dem resorbierbaren Material in der Größenordnung der Abbaugeschwindigkeit des resorbierbaren Materials liegt.
22. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein vorgefertigtes Implantat mit einer Mischung aus mindestens einem antimikrobiotischen Wirkstoff und mindestens einem resorbierbaren Polymer beschichtet wird.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine vorgefertigte Gefäßprothese beschichtet wird.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung durch Aufsprühen, insbesondere durch wiederholtes Aufsprühen einer Zusammensetzung mit antimikrobiotischem Wirkstoff und resorbierbarem Polymer vorgenommen wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß eine Beschichtungszusammensetzung aufgebracht wird, die antimikrobiotischen Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, insbesondere 0,2 bis 1 Gew.-% aufweist und resorbierbares Polymer in einer Konzentration von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, insbesondere von 0,5 bis 1 Gew.-% aufweist.

Hierzu 6 Seite(n) Zeichnungen

Figur 1

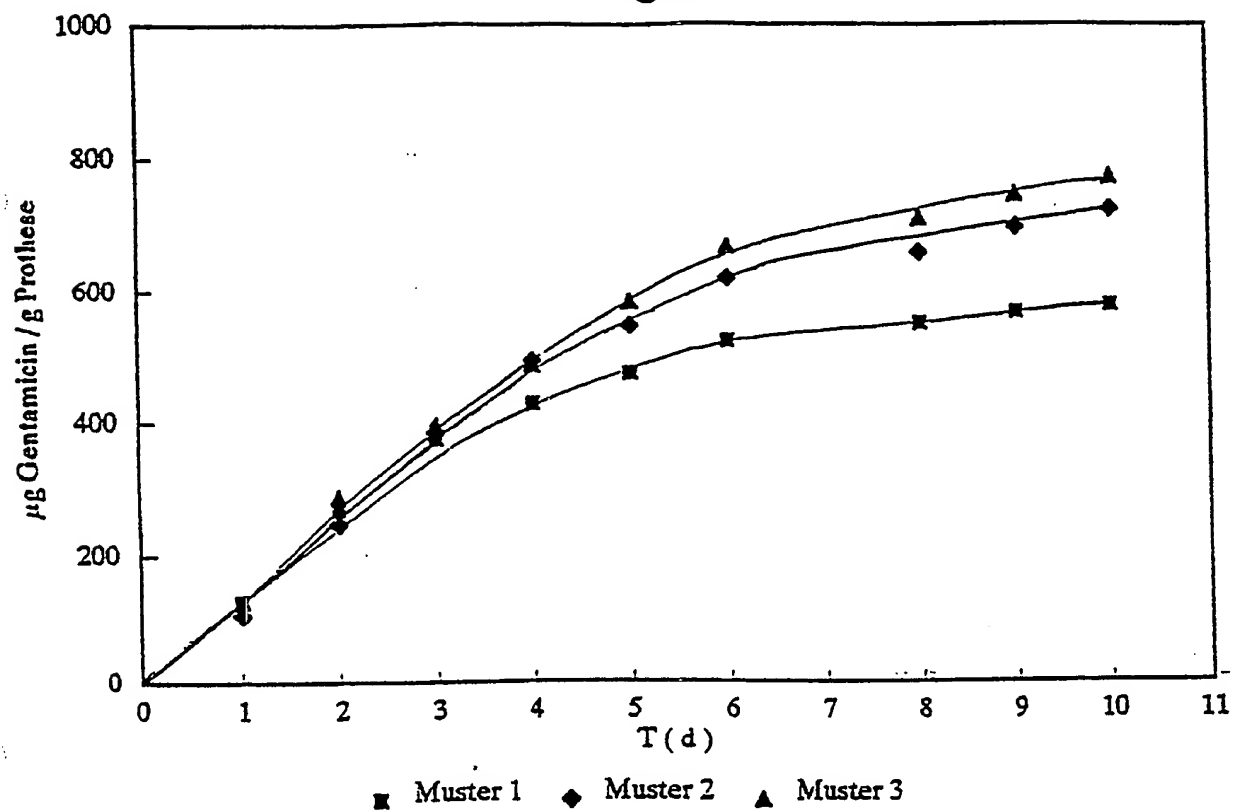


Figur 2

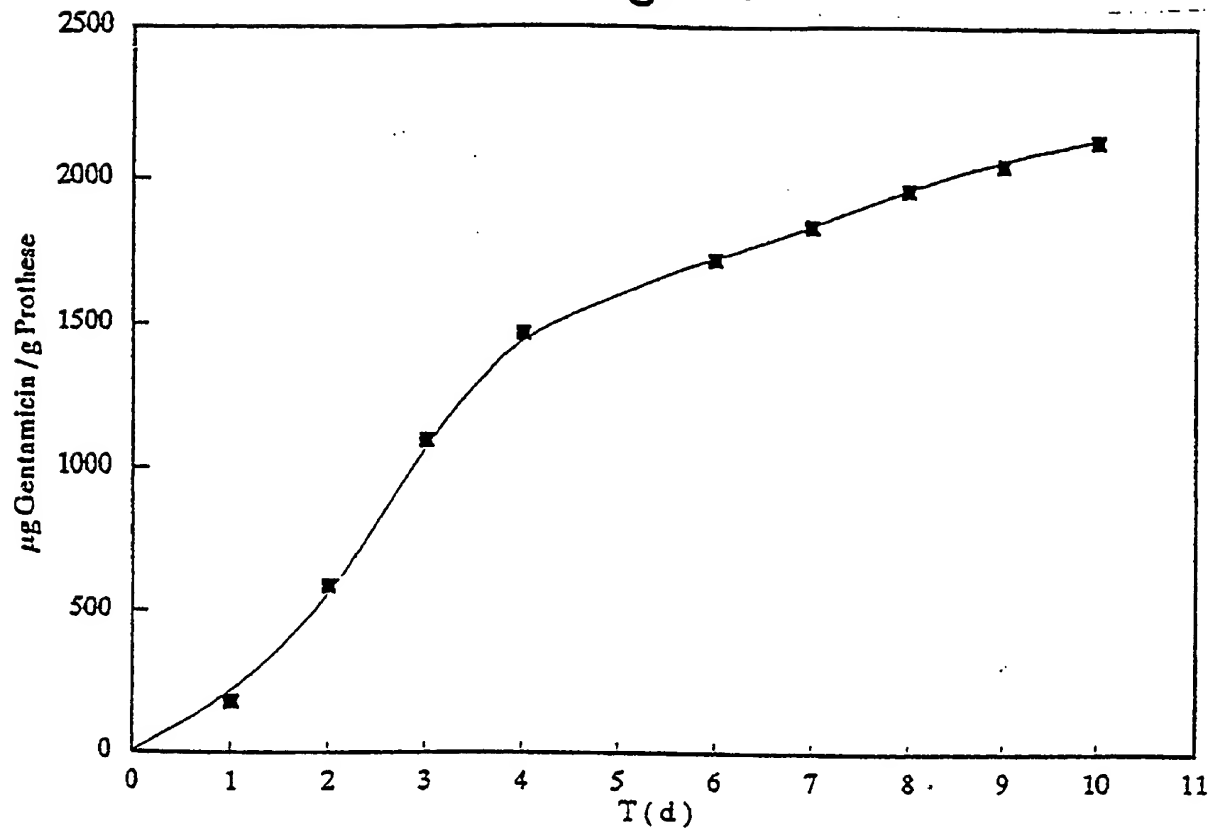


- 20 Zyklen Poly (D,L-lactid-co-glycolid) 75/25
- ◆ 40 Zyklen Poly (D,L-lactid-co-glycolid) 75/25
- ▲ 60 Zyklen Poly (D,L-lactid-co-glycolid) 75/25

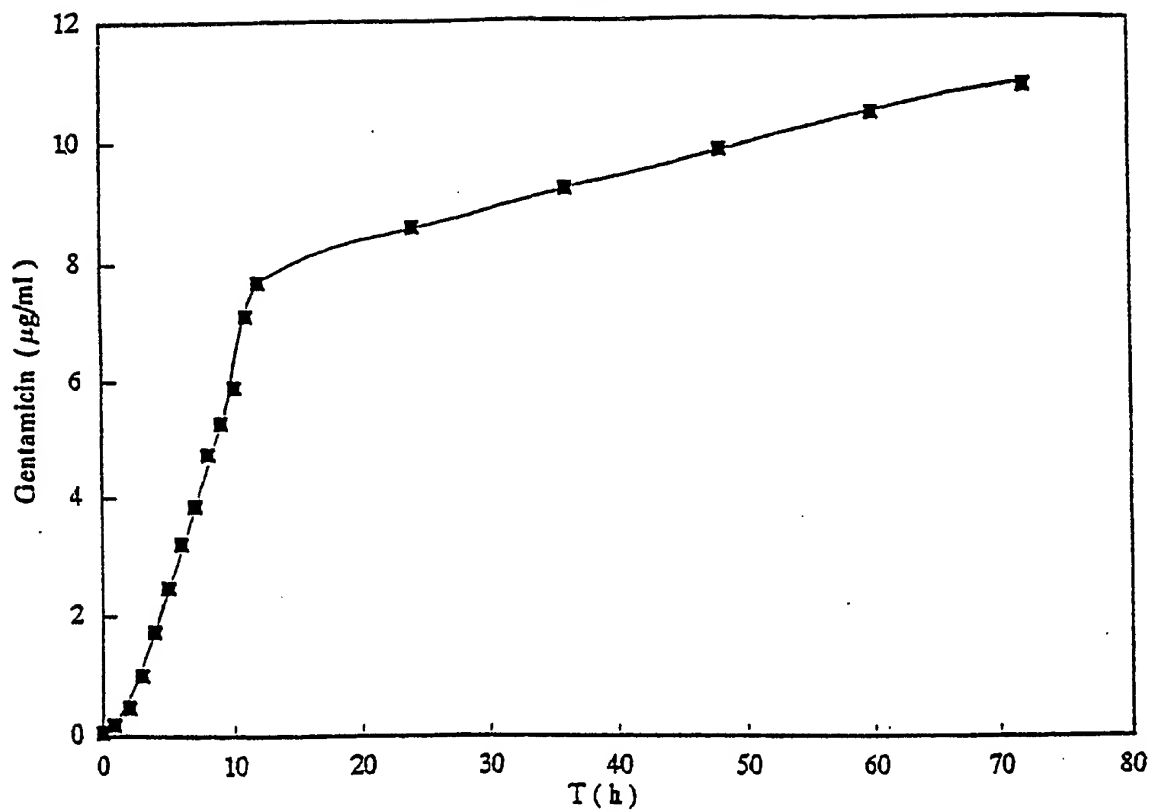
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6

